

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

1175

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

PAUL GÂTEL

Externe des Hôpitaux de Paris

9 Novembre 1936 - LAVAL

Présentée et soutenue publiquement le.....1963

LES EXAMENS ISOTOPIQUES
DANS LA MALADIE DE MINKOWSKI CHAUFFARD
CONTRIBUTION AU DIAGNOSTIC
ET AU TRAITEMENT

Président : G. MARCHAL, *Professeur*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550217_0040

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1963

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplome d'Etat)

par

Paul GATEL

Externe des Hopitaux de Paris

9 Novembre 1936

LAVAL

Présentée et soutenue publiquement, le 1963

LES EXAMENS ISOTOPIQUES DANS LA MALADIE DE MINKOWSKI-CHAUFFARD.

CONTRIBUTION AU DIAGNOSTIC ET AU TRAITEMENT

Président :

Professeur G. MARCHAL.

1957

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(diplôme d'État)

par



Externus des

LAVAL

9 Novembre 1956

Présentée et soutenue publiquement, le 1957

LES MEMBRES YROUPTIQUES DANS LA MALADIE DE NIROKOWSKI-CHASTANET.

CONTRIBUTION AU DIAGNOSTIC ET AU TRAITEMENT

Thèse de M. J. MARCHAL.

Président :

A Monsieur le Professeur G. MARCHAL

Professeur de Clinique des Maladies du Sang
à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hopitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

qui m'a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

En hommage de ma respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur R. ANDRE

Médecin des Hopitaux de Paris

Chevalier de la Légion d'Honneur

qui m'a inspiré cette thèse et
qui m'a conseillé avec la plus
grande bienveillance.

En témoignage de ma profonde gratitude.

A Madame le Docteur A. COMBRISSE

à laquelle je dois d'avoir pu réaliser
ce travail. Elle fut un guide précieux.
Qu'elle trouve ici l'expression de ma
sincère reconnaissance et de ma sympathie.

A Monsieur le Professeur B. DREYFUS

Médecin des Hopitaux de Paris.

A mon Parrain, le Docteur P. BAIZE

En témoignage de mon affection

A Monsieur le Docteur KAPLAN

Médecin des Hopitaux de Paris

qui m'a toujours conseillé avec bienveillance
et m'a aidé pendant mes études.

En témoignage de ma sincère reconnaissance.

A Mademoiselle le Docteur D. BRILLE

Assistante des Hopitaux de Paris

qui m'a accueillie dans son service et m'a
prodigué son enseignement avec bienveillance.

Avec mes sincères remerciements.

A Madame P. BESSON

A Mademoiselle E. CADET

A Mademoiselle M.-T. CHEVILLARD

A Madame N. BRUSSEL

En témoignage de ma sympathie et avec mes
sincères remerciements.

A mes Maîtres pendant l'externat :

Monsieur le Docteur MOUCHET

Monsieur le Professeur E. BERNARD

Monsieur le Docteur BENOIT

Monsieur le Professeur R. ANDRE

Monsieur le Professeur ALBEAUX FERNET

Monsieur le Professeur KOURILSKY

A mon Père qui m'a dirigé dans la voie de la médecine

A ma Mère

A mes frères et soeurs

A ma femme qui m'a aidé et prodigué ses encouragements

A ma fille Anne

LES EXAMENS ISOTOPIQUES DANS LA MALADIE DE MINKOWSKI-CHAUFFARD
CONTRIBUTION AU DIAGNOSTIC ET AU TRAITEMENT

-o-o-o-

- INTRODUCTION :

Les examens isotopiques ont pris depuis plusieurs années une importance considérable en de nombreux chapitres de la médecine. Tels : la neurologie, l'hépatologie, l'endocrinologie et, bien entendu, l'hématologie.

Dans le cas qui nous intéresse, il s'agit d'un point bien précis : l'application de ces méthodes isotopiques dont nous parlerons plus loin, à la maladie de MINKOWSKI-CHAUFFARD ou sphérocytose congénitale, dans le but d'en faciliter les problèmes de diagnostic et de traitement.

Avant d'aborder le sujet lui-même, il nous faut d'abord rappeler, après un bref coup d'oeil historique, ce que nous entendons aujourd'hui par maladie de MINKOWSKI CHAUFFARD, rappeler également les différents critères du diagnostic clinique et biologique de cette maladie, puis discuter la valeur réelle de ces critères.

- Historique définition :

C'est en 1898 que, pour la première fois, sont faites par HAYEM (20) des descriptions de cette maladie ; description bien incomplète et imprécise puisqu'il s'agit d' "ictère chronique splénomégalique", bien séparé des autres ictères mais sans explication pathogénique possible.

En 1900, MINKOWSKI adjoint à cette définition le terme "héréditaire". Enfin en 1907, CHAUFFARD montre l'origine "hémolytique" de la maladie qui semblait être alors une entité bien définie.

En fait l' "ictère hémolytique héréditaire" s'est révélé hétérogène et n'est plus aujourd'hui, que la tête d'un chapitre d'hématologie (15) groupant des maladies d'aspect clinique parfois assez semblable mais d'étiologie absolument différente ; telles que : les hémoglobinoses, les déficits enzymatiques érythrocytaires, l'elliptocytose et, en particulier, la maladie de MINKOWSKI CHAUFFARD, que l'on définit aujourd'hui comme : une anémie hémolytique congénitale, héréditaire, avec sphérocytose et fragilité globulaire marquée par une diminution de la résistance globulaire aux solutions hypotoniques et augmentation de l'auto-hémolyse ; maladie guérie cliniquement de façon définitive par la splénectomie.

- Intérêt diagnostique :

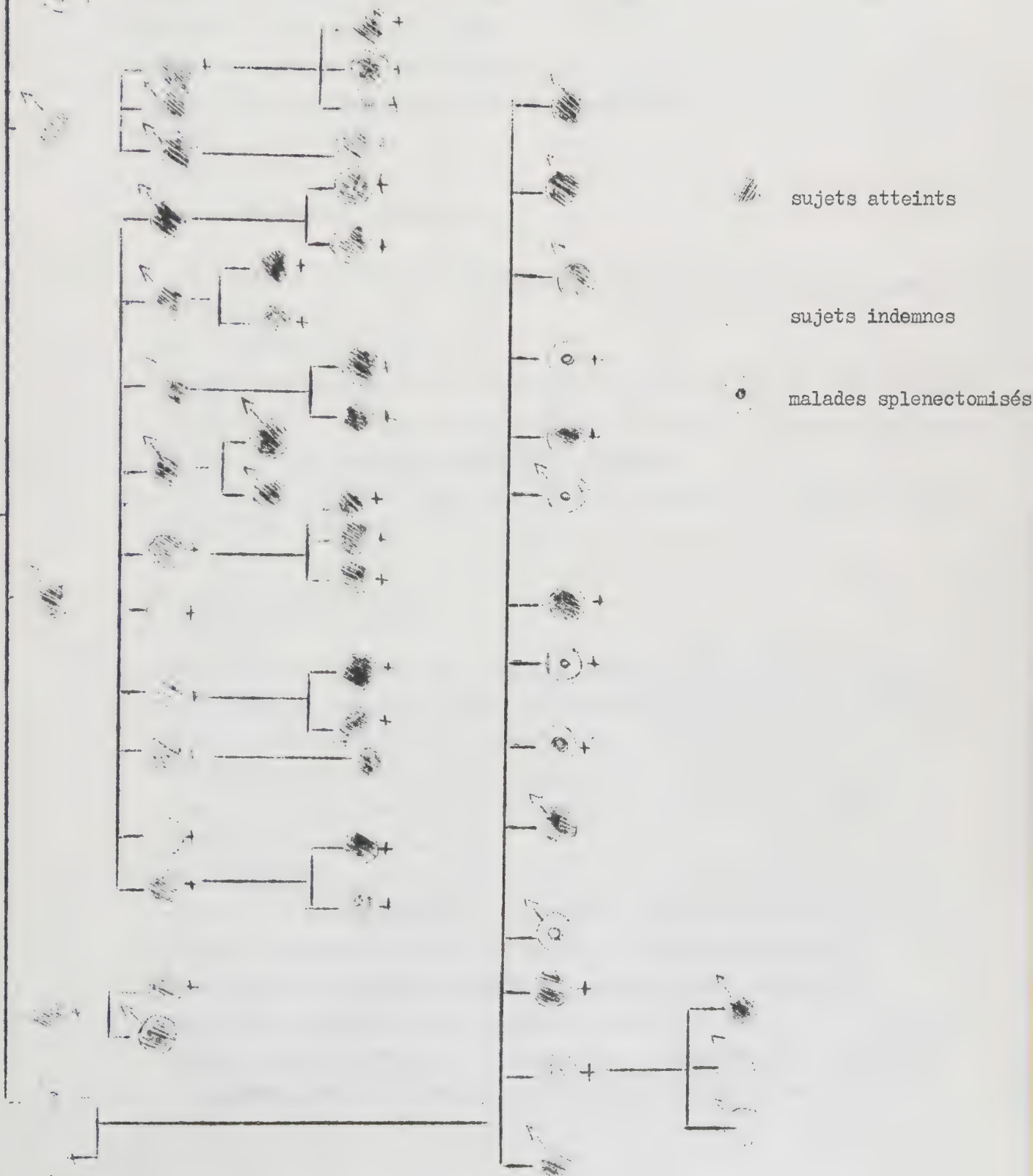
L'intérêt du diagnostic différentiel entre les anémies hémolytiques, sphérocytaires et non sphérocytaires est certes, le fait d'avoir un diagnostic précis mais beaucoup plus la conséquence thérapeutique (17) qu'il entraîne.

En effet, si dans le premier cas, ainsi que dans l'elliptocytose d'ailleurs, la splénectomie entraîne la guérison clinique définitive, dans le deuxième cas, il n'y aura aucune amélioration ou alors médiocre ou transitoire. Il est donc important de ne pas imposer les risques de la splénectomie à des malades qui n'en tireront aucun profit.

- Critères de la maladie :

- Une histoire familiale dans laquelle on note des sujets porteurs de la même affection, dans les ascendants et les descendants et parfois, de nombreuses splénectomies.

TABLEAU A



Il s'agit d'une affection génétique à caractère autosomal dominant et nous donnons dans le Tableau A, un exemple d'arbre généalogique pour illustrer cette transmission héréditaire. Dans cette famille coexistent : sphérocytose congénitale et incompatibilité Rhésus, ce qui explique la proportion extrêmement élevée de malades. Cependant, une grande partie de ces malades est atteinte de sphérocytose et cet arbre généalogique est un peu exceptionnel.

- Un tableau clinique évocateur :

- Un ictère ou subictère chronique avec pâleur et asthénie, des poussées d'ictère franc.
- Une splénomégalie modérée.
- Parfois des troubles non spécifiques : ulcères des jambes (27), troubles psychiques et anomalies morphologiques, telles que : pommettes saillantes, crâne en tour, retard de croissance, nanisme.
- Parfois des troubles hémorragiques, par allongement du temps de saignement dû à un déficit en facteur A.

- Un tableau hématologique :

- Une anémie normochrome dans les cas typiques, mais parfois le chiffre des globules rouges est normal ou même existe une polyglobulie due à l'hyperactivité médullaire réactionnelle que démontre l'augmentation de la réticulocytose sanguine et de l'érythroblastose médullaire. Parfois, sur un fond d'anémie chronique se greffent des poussées de déglobulisation brutale.
- Une sphérocytose qui a d'autant plus de valeur que son taux est plus élevé. Il y a une diminution du diamètre des érythrocytes mais augmentation de l'épaisseur, d'où un volume globulaire moyen normal.
- Une fragilité globulaire augmentée. La résistance globulaire aux solutions hypotoniques est diminuée, ce qui se traduit par une hémolyse accrue. Celle-ci est parfois très étalée, parfois ses limites maximale et minimale sont subnormales, aussi depuis les travaux de DACIE a ce

- sujet (13 - 14), c'est au taux de CLNa correspondant à l'hémolyse 50 % que l'on attache le plus de valeur. Valeur de l'autohémolyse également (16) ; normalement inférieure à 5 % en 48 heures, elle n'est pas toujours élevée dans la sphérocytose congénitale, mais elle a une grosse valeur lorsqu'elle existe et surtout lorsqu'elle diminue ou disparaît par adjonction d' A.T.P. Le test de CAROLI auquel nous ferons mention dans les différentes observations est un test d'autohémolyse à l'étuve (10).
- Augmentation de la bilirubine indirecte sanguine et du stercobilinogène fécal.
 - Enfin, un examen immuno-hématologique normal. Citons enfin les complications qui sont essentiellement l'anémie, parfois brutale et la lithiase biliaire, mais aussi l'ictère précoce néonatal et nous l'avons vu, des troubles de croissance et du comportement.

Devant un malade présentant tous ces signes : anémie hémolytique, sphérocytose, diminution de la résistance globulaire osmotique, augmentation de l'autohémolyse, examen immuno-hématologique négatif, histoire familiale typique, avec parfois, notion de splénectomie avec succès chez un parent, le diagnostic de maladie de MINKOWSKI-CHAUFFARD ne se discute pas. Mais que conclure, dans les cas frustes ou atypiques pour lesquels les signes sont incomplets ou subnormaux et surtout sans histoire familiale ? Ceci nous amène à discuter la valeur respective des critères diagnostiques habituels.

1°) - La sphérocytose est sans doute le moins bon critère. Une sphérocytose à 40 % ou 60 % oriente évidemment, d'emblée, vers le MINKOWSKI-CHAUFFARD, mais elle ne saurait à elle seule faire la preuve de la maladie car elle n'existe pas toujours et surtout, n'est pas spécifique, pouvant se rencontrer à des taux aussi élevés dans des anémies hémolytiques acquises. Ce n'est donc qu'un argument de présomption.

2°) - La fragilité globulaire est incontestablement un des meilleurs critères. Certes, la diminution de la résistance globulaire aux solutions hypotoniques n'est pas spécifique puisqu'elle se rencontre dans

des anémies hémolytiques congénitales non sphérocytaires ; mais à la suite des travaux de Dacie, elle apparaît plus qu'un argument d'orientation, un véritable argument diagnostique mais qui, évidemment, n'a pas la valeur d'un axiome. Il en est de même des tests d'autohémolyse à l'étuve.

3°) - La guérison par la splénectomie (17) est un argument très important, mais là encore, non spécifique si cette guérison n'est pas définitive. En effet, une réticulose primitivement splénique sera guérie transitoirement par la splénectomie, mais pourra récidiver plus ou moins tardivement dans un autre territoire. Signalons des cas rares de récurrence après splénectomie, en cas de rate surnuméraire (MOLLISSON : cas de deux jumelles). Il peut s'agir également d'une ellipsocytose.

4°) - Enfin, l'histoire familiale qui est l'argument majeur. Un sujet anémique, ictérique, splénomégalique, dont les parents ou les grands parents ont une maladie de MINKOWSKI-CHAUFFARD connue, traitée, est presque certainement porteur de cette affection. Mais cette histoire familiale manque souvent.

En l'absence de cet argument "massue" qu'est l'histoire familiale, devons-nous refuser de porter le diagnostic de sphérocytose congénitale ? Certainement pas. Evidemment, il n'y aura pas de certitude diagnostique absolue, ce qui est d'ailleurs bien rare, mais suivant le nombre et la qualité des arguments, le diagnostic pourra être porté avec plus ou moins de vraisemblance et le malade sera traité comme une sphérocytose congénitale, c'est-à-dire splénectomisé, car il ne faut pas perdre de vue le fait que toute recherche diagnostique doit être sanctionnée par un traitement.

Dans le cas qui nous intéresse, l'efficacité thérapeutique sera un argument diagnostique, mais il n'est pas question de faire une splénectomie dans chaque cas d'anémie hémolytique susceptible d'être une maladie de MINKOWSKI-CHAUFFARD afin d'avoir un argument diagnostique de poids ; c'est d'ailleurs ce que nous voulons éviter.

Il est donc capital d'avoir la possibilité de prévoir les résultats de la splénectomie, afin de pouvoir la pratiquer à bon escient. Or, cette possibilité nous est fournie par les examens isotopiques. En effet, cette maladie est la conséquence de la destruction par la rate, et uniquement par la rate, comme le prouve le résultat de la splénectomie, de globules rouges anormaux ; ce que nous appellerons sequestration tissulaire, splénique dans ce cas.

Si nous injectons au malade ses propres globules marqués par une substance radioactive, dans le cas d'une destruction érythrocytaire, l'augmentation de la radioactivité sera exclusivement splénique.

Nous aurons ainsi un argument pour la décision thérapeutique en l'absence de diagnostic.

EXAMENS ISOTOPIQUES - METH DES DE MESURE :

On injecte au malade ses propres hématies marquées au radiochromate de sodium (19). Les mesures de la radioactivité seront faites par compteur à scintillation.

La demie-vie des hématies (11) sera exprimée par le temps de disparition dans le sang de la moitié de la radioactivité injectée, sans correction pour l'élution du chrome. Normalement, cette demie-vie varie de 24 à 32 jours.

L'étude de la sequestration tissulaire (21) est faite par la mesure de la radioactivité (R.A.) au niveau des aires cardiaques, spléniques et hépatiques, puis par comparaison de rapports : $\frac{\text{R.A. foie}}{\text{R.A. coeur}}$ et $\frac{\text{R.A. rate}}{\text{R.A. coeur}}$ aux temps T_0 (temps initial) et T_2^1 (temps de disparition de la moitié de la R.A. sanguine).

En cas de sequestration, la valeur du rapport augmente dans le temps, il sera exprimé en pourcentage de la valeur initiale. Ce rapport peut, dans les conditions physiologiques, augmenter jusqu'à 25 %, avec nos méthodes de mesure.

Il faut signaler que la pratique n'est pas toujours aussi facile que peut le faire penser la théorie. Des erreurs importantes peuvent se glisser dans les mesures, dues à des fautes techniques ou aux méthodes mêmes de mesure. Tout d'abord, la cellule du compteur doit être placée exactement au niveau des aires de projection cardiaque, hépatique et splénique, et la géométrie doit être identique d'un examen à l'autre, ce qui n'est pas toujours facile.

De plus cette cellule est petite et ne peut explorer qu'une section relativement restreinte de l'organe envisagé et non pas sa totalité.

En supposant que ces organes aient une constitution homogène et étant donné que nous utilisons des valeurs non pas absolues mais relatives, les mesures devraient être valables. En fait, même en supposant que ces organes soient homogènes, leur épaisseur varie selon les différents points et la cellule du compteur n'est que rarement placée exactement au même endroit, au cours des mesures successives.

Par ailleurs, plus l'organe est gros, plus la sequestration enregistrée par les appareils est faible, il y aurait lieu d'introduire alors, un facteur correctif mais il est difficile à établir et les opinions divergent à ce sujet.

Une autre difficulté dont nous avons eu à tenir compte, pour les raisons citées, ci-dessus, est une variation de taille du foie ou de la rate, en cours d'examen sous l'effet, par exemple, d'un traitement digitalique chez un malade insuffisant cardiaque.

Pour toutes ces raisons, l'établissement des courbes de sequestration tissulaire est souvent malaisé et la marge d'erreur est assez grande.

Avec les méthodes et les appareils employés nous considérons qu'il n'y a vraiment une sequestration pathologique que lorsque l'augmentation du rapport est supérieure à 25 %.

PRESENTATION DES DIFFERENTS CAS DE MINKOWSKI-CHAUFFARD :

Avec un dossier ouvert sous les yeux, nous ne pouvons comprendre le malade comme l'a compris le médecin qui a donné les premières consultations et à peine pour établir le diagnostic. L'aspect primitif de la maladie, évident ou non, typique ou non, est difficile à évoquer et ne peut être pris comme base de classification.

Nous jugeons sur un dossier déjà établi et c'est en fonction des résultats chimiques, biologiques et thérapeutiques qu'il nous fournit, que nous classerons les malades en cas de diagnostic évident, en cas de diagnostic certain, bien que ne réunissant pas tous les critères habituels avec leur rigueur maximale, enfin, en cas de diagnostic difficile. Bien entendu, dans la mesure du possible, nous essaierons de faire ressortir les particularités et les difficultés rencontrées dans chacun des cas.

I - Cas de diagnostic évident.

Nous avons groupé dans ce chapitre cinq cas dont le diagnostic est évident, en majeure partie grâce à leur histoire familiale mais, nous le verrons, ils ne sont pas pour autant typiques.

Nous présenterons les malades séparément, avec pour chacun : l'histoire clinique et les examens biologiques, enfin le traitement, les examens isotopiques et au besoin une discussion.

Premier cas : - Monsieur SOU...

Sujet de 24 ans, en bon état général, pesant 65 kg pour 1 m 70, qui, poussé par sa famille, consulte pour un ictère chronique qui ne le gêne aucunement.

L'examen ne révèle qu'une splénomégalie assez importante, cinq travers de doigts au dessous du rebord costal.

L'enquête familiale est fructueuse. La mère et la grand'mère de ce malade sont ictériques depuis leur enfance et une de ses filles à présenté un ictère précoce néo-natal ayant nécessité une exsanguino-transfusion. Les examens biologiques pratiqués chez Madame SOU ... mère ont donné les résultats suivants :

- G.R. :	4.130.000
- Réticulocytose :	10 %
- Sphérocytose :	40 %
- R.G. osmotique :	Hi 0,6 %
	Ht 0,425 %

Chez le malade, les examens biologiques sont également démonstratifs.

G.R. :	5.100.000 - 5.260.000
Réticulocytose :	10 et 12 %
Sphérocytose :	30 et 80 %
Ponction sternale :	très érythroblastique.
R.G. osmotique :	Hi 0,52 %
	H 50 : 0,475 %
	Ht 0,375 %
E.I.H. * :	Normal.

les faits sont suffisamment éloquentes pour qu'il n'y ait pas besoin de discussion diagnostique, même en l'absence du critère thérapeutique ; en effet, la splénectomie n'a pas été pratiquée étant donné le bon état de ce malade.

Comme particularité, il faut signaler la polyglobulie et l'excellence de l'état général du malade, ainsi que l'ictère néo-natal chez sa fille.

* Examen Immuno-Hématologique.

- Résultats isotopiques :

- demie-vie : 20 jours
- sequestration hépatique : 10 %
splénique : 50 %

Deuxième cas : Monsieur FIS...

Jeune homme de 24 ans ayant présenté en cinq ans, trois épisodes d'ictère franc, avec asthénie persistante.

En 1960, rentrant du service militaire, il vient consulter dans notre service. C'est un sujet en bon état général, pesant 65 kg pour 1 m 70, chez lequel l'examen montre une splénomégalie modérée et un subictère.

L'enquête familiale ne décèle aucune anomalie clinique mais des troubles biologiques. En effet, le père et une tante paternelle de ce malade ont une légère sphérocytose sanguine et une résistance globulaire diminuée.

Chez le malade, au point de vue biologique :

- G.R. : 4.510.000 et 4.560.000
- Réticulocytose : 10 %
- Sphérocytose : existe mais non chiffrée
- Ponction sternale : très érythroblastique
- R.G. osmotique :
Hi : 0,7 %
H 50 : 0,5 %
Ht : 0,35 %
- E.I.H. : normal.

Ici également nous manque l'argument thérapeutique, mais son absence ne saurait faire douter du diagnostic.

- Résultats isotopiques :

- demie vie : 10 jours
- sequestration hépatique : 25 %
splénique : 91 %

Troisième cas : - Mademoiselle FRA... agée de 14 ans, au sujet de laquelle nous n'avons aucune histoire clinique, sinon une notion d'ictère.

Par contre, histoire familiale d'importance car le père de cette jeune malade, atteint de sphérocytose congénitale, avait été splénectomisé avec succès quelque temps auparavant.

Les examens biologiques pratiqués chez cette jeune fille montrèrent :

- G.R. : 3.800.000 et 4.000.000
- Réticulocytose : 8 et 20 %
- Ponction sternale : très érythroblastique
- E.I.H. : normal
- R.G. osmotique : Hi : 0,85 %
H 50 : 0,5 %
Ht : 0,4 %

La splénectomie fut la conséquence logique de ces examens et entraîna la guérison.

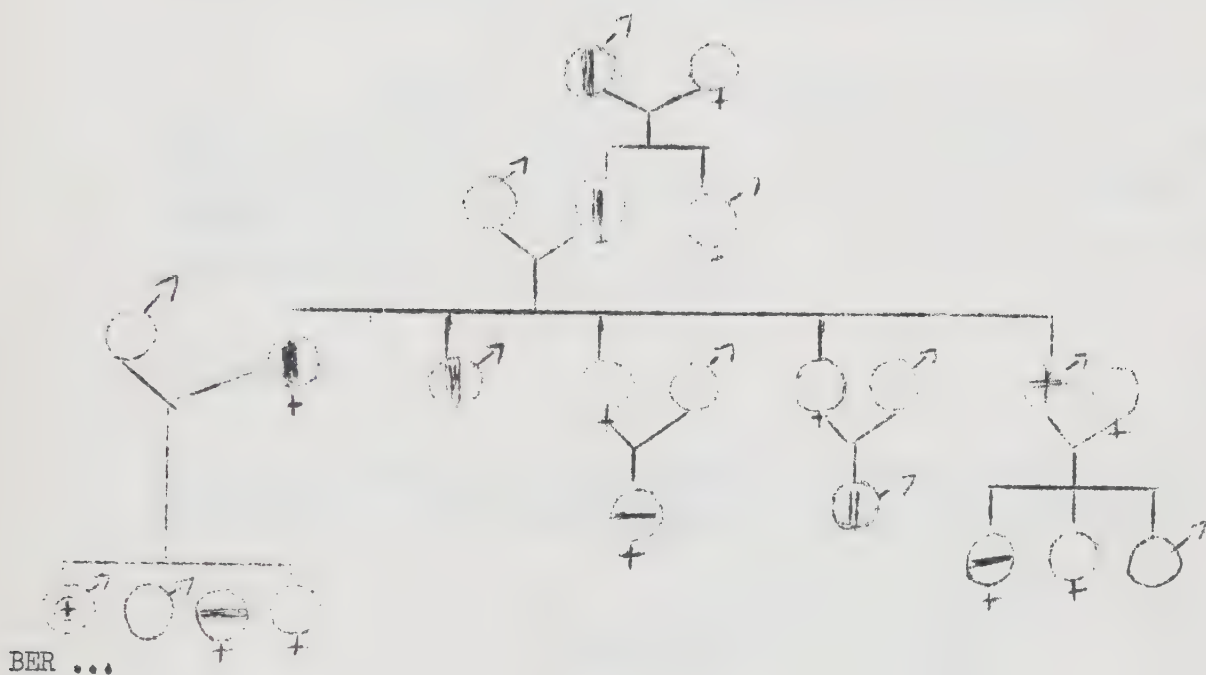
- Résultats des examens isotopiques :

- demie vie : 10 jours
- sequestration hépatique : 14 %
splénique : 30 %

Quatrième cas : - Monsieur BER... est un jeune homme de 21 ans, chez lequel après un ictère survenu il y a 4 ans, persiste une asthénie importante et des épisodes douloureux de l'hypochondre droit.

TABEAU B

BER ... Généalogie



Ictère



Hémorragie



Ictère + hémorragie



Splénectomie

Mais la particularité de son histoire consiste en l'existence de troubles psychiques très importants et d'un retard de croissance qui motiva son hospitalisation dans un service d'endocrinologie. Ses radiographies révélèrent que les cartilages de conjugaison n'étaient pas soudés, mais aucune anomalie dans les bilans hormonaux. Seule chose à laquelle se raccrocher, une polyglobulie découverte par la numération de routine, grâce à laquelle le malade fut transféré dans le service d'hématologie.

En fait, la simple enquête familiale suffit à faire le diagnostic car sur quatre générations s'étendaient des ictères et des troubles hémorragiques que les examens biologiques ont rattaché à un MINKOWSKI-CHAUFFARD par suite de la sphérocytose et de la diminution de la résistance globulaire qui existait chez ces malades.

- Généalogie :

Sans cette histoire familiale, le diagnostic eut peut-être été difficile car les examens biologiques ne sont pas démonstratifs :

- G.R. (Polyglobulie) :	5.600.000 et 6.000.000
- Sphérocytose :	minime
- E.I.H. :	normal
- R.G. osmotique :	Hi : 0,65 %
	H 50 : 0,47 %
	Ht : 0,25 %

Le malade splénectomisé, tous les troubles disparurent, ictère hémolytique, puis troubles psychiques et retard de croissance plus tardivement. Ceci nous montre la valeur capitale de l'histoire familiale, sans laquelle devant la polyglobulie, les rares sphérocytes et l'hémolyse étalée, il eut été difficile de conclure de façon formelle.

- Résultats des examens isotopiques :

- demie vie :	20 jours
- sequestration splénique :	40 %
	hépatique : 10 %

Cinquième cas : - Madame LEB... femme de 31 ans, sujette à une anémie chronique, sur laquelle se sont greffées des poussées de déglobulisation brutale ayant nécessité des transfusions. Trois poussées lors de fausses couches et une poussée spontanée.

Par ailleurs, existent un subictère intermittent, une lithiase vésiculaire et une splénomégalie modérée.

L'existence chez la mère et une tante maternelle de cette malade, d'une splénomégalie avec diminution de la résistance globulaire met en lumière l'origine des troubles.

Les examens biologiques ont montré chez la malade :

- G.R. :	2.920.000 et 3.400.000
- Réticulocytose :	10 et 16 %
- Sphérocytose :	existe mais non chiffrée
- R.G. osmotique :	Hi : 0,6 % Ht : 0,3 %
- E.I.H. :	agglutinine anti K

Il n'est évidemment pas question de rattacher cette anémie hémolytique à l'existence de l'agglutinine anti K ; celle-ci pourrait tout au plus être responsable des fausses couches à répétition, si toutefois son mari est K +, ce qui n'a pas été vérifié.

En fait, il est probable que cette agglutinine anti-K fut acquise par suite de nombreuses transfusions pratiquées lors des poussées de déglobulisation aigue et que les fausses-couches doivent être mises à l'actif du MINKOWSKI-CHAUFFARD.

Cette maladie ne fait pas de doute et d'ailleurs, la splénectomie entraîna la guérison de cette malade.

- Résultats des examens isotopiques :

- durée vie :	8 jours
- sequestration hépatique :	10 %
splénique :	40 %

Au total, dans ces cinq cas le diagnostic de sphérocytose congénitale ne pose pas de problème, en grande partie grâce à l'histoire familiale car la maladie n'est pas toujours typique.

En effet, dans un cas on trouve une polyglobulie et un état général excellent, au point que la splénectomie ne fut pas envisagée ; dans un autre cas, des troubles psychiques importants et un retard de croissance, donc un retentissement général sévère de la maladie, associé à une polyglobulie qui, en principe, est un signe de bénignité.

Trois de ces malades furent splénectomisés et guéris, un quatrième, nous l'avons déjà dit, ne fut pas opéré, volontairement ; quant au cinquième, nous l'avons perdu de vue, et nous ne pouvons donner aucun renseignement sur une éventuelle opération.

Dans le tableau ci-dessous sont groupés les examens isotopiques

	D.V. jours	sequestration hépatique	sequestration splénique
SOU ...	20	10 %	50 %
FIS ...	10	25 %	91 %
FRA ...	10	14 %	30 %
BER ...	20	10 %	40 %
LEE ...	8	10 %	40 %

Nous pouvons, à la vue de ces quelques résultats, faire une constatation qui tend à prouver les hypothèses de départ. Dans aucun cas, il n'existe de sequestration hépatique, la sequestration splénique est pratiquement pure.

II - Deuxième catégorie de malades :

Le diagnostic de maladie de MINKOWSKI-CHAUFFARD peut être posé avec certitude bien que les critères diagnostiques, et en particulier l'histoire familiale, ne soient pas réunis.

Les arguments du diagnostic positif sont alors insuffisants et nous devons tenir compte des arguments de diagnostic différentiel.

Nous aurons donc à éliminer plusieurs affections :

- Les anémies hémolytiques acquises par auto-anticorps, faciles à distinguer en règle générale, par l'examen immuno-hématologique qui révèle une réaction de Coombs positive. Mais parfois, il n'y a pas d'autoanticorps décelables.
- Les très rares cas d'anémie hémolytique par porphyrie congénitale ou celles avec urines noires et mésobilifuschinurie (3).
- La maladie de MARCHIA FAVA-MICHAELI dans laquelle on trouve, en général, une bicytopénie portant sur les hématies et les globules blancs, par les tests de DACIE et CROSBY (13).
- Les hémoglobinopathies (2), qui en fait, sont exceptionnelles chez les sujets français que nous étudions. A l'inverse de la sphérocytose congénitale, on trouve chez elles une anémie hypochrome et une augmentation de la résistance globulaire. Elles peuvent être reconnues par le test de falciformation, le dosage de l'hémoglobine foetale (résistante à la dénaturation alcaline), l'électrophorèse de l'hémoglobine sur gel amidon, seul test vraiment valable. Mais ces techniques sont délicates et parfois l'on

trouve une augmentation de l'hémoglobine foétale dans la sphérocytose.

- L'élliptocytose, facilement reconnaissable, en général, par la morphologie des hématies mais elle aussi, guérie par la splénectomie (4).
- Enfin et surtout, les anémies hémolytiques par déficit enzymatique érythrocytaire, de diagnostic difficile car leur cadre est mal connu et susceptible de s'élargir de jour en jour (24). Les principales anomalies dépis-tées jusqu'à ce jour sont, les déficits en A.T.P., pyruvate-kinase (26), phosphoglycomutase et gluco-6-phosphodeshydrogénase (5).

Il s'agit d'une affection familiale, héréditaire, se révélant dès l'enfance, par une splénomégalie et une anémie hémolytique avec réticu-locytose sanguine très importante. L'examen immuno-hématologique est normal, de même que l'hémoglobine avec parfois une légère augmentation de l'hémoglo-bine foetale.

En règle générale, il n'y a pas d'anomalie morphologique des hématies mais on trouve quelquefois une macrocytose ou une sphérocytose. De même, la résistance globulaire est en général normale mais elle est parfois augmentée ou diminuée.

Donc, nous pouvons avoir un tableau ressemblant à une sphéro-cytose constitutionnelle, anémie hémolytique avec splénomégalie, légère sphérocytose, résistance globulaire diminuée et en l'absence d'histoire familiale, se trouve posé un problème ardu.

Quels sont les examens qui peuvent nous aider à le résoudre ?

- Des examens biochimiques : recherche d'inclusion intra-érythrocytaire, type Corps de Heinz, recherche d'une instabilité du glutathion réduit, accentué ou non par l'incubation dans l'acethyl-phényl-hydrazine (7-12).
- Surtout des examens isotopiques.

TABLEAU C

Cas	Avant splénectomie			Après splénectomie	
	T ₂ ¹ jours	sequestration splénique	sequestration hépatique	T ₂ ¹ jours	sequestration hépatique
1	3 - 45 % 28 - 55 %	+ 158 %	+ 40 %		
2	22	+ 20 %	+ 80 %		
3	20	+ 30 %	+ 15 %		
4	11	+ 100 %	+ 110 %	16	+ 100 %
5	17	+ 10 %	+ 10 %	23	+ 10 %
6				11	+ 93 %
7				5	+ 100 %
8				4,5	+ 100 %
9				3 - 65 % 28 - 35 %	+ 100 %
10				4 - 60 % 28 - 40 %	+ 120 %
11				4	+ 218 %

Nous verrons mieux la valeur de cet argument à la fin de cette étude, en comparant les résultats des mêmes examens isotopiques pratiqués dans la sphérocytose constitutionnelle et dans ces anémies hémolytiques par déficit enzymatique érythrocytaire. Mais, nous pouvons déjà d'après le Tableau "C", résumant les examens isotopiques pratiqués dans onze cas d'anémie hémolytique par déficit enzymatique érythrocytaire (1), voir les grandes différences entre ces maladies.

Dans le cas présent, la sequestration est aussi bien hépatique que splénique et la splénectomie n'a donc pu apporter une grande amélioration, comme le prouvent les examens isotopiques effectués après l'intervention.

A) - Premier groupe d'observations :

Il existe une histoire familiale mais faute d'examen biologique, elle n'a pu être rattachée à une sphérocytose constitutionnelle.

- Premier cas :

Monsieur LEBA..., homme de 31 ans qui, depuis l'âge de 11 ans, a fait cinq poussées d'ictère franc.

Déjà hospitalisé en 1950, on aurait parlé à ce moment de splénectomie sans qu'il ait été donné suite à ce projet et ce n'est qu'en 1960, semble-t-il, que la véritable cause de la maladie est trouvée et un traitement envisagé.

Dans la famille : des ictères, aussi bien du côté paternel que du côté maternel, sans que l'on ait eu la possibilité d'en chercher l'origine ; un frère également aurait fait un ictère dans son enfance.

L'examen clinique révèle une splénomégalie modérée et la radiographie vésiculaire une lithiase.

Les examens biologiques, résumés dans le tableau suivant, plaident fortement en faveur de la sphérocytose constitutionnelle puisqu'il existe une légère anémie avec augmentation de la réticulocytose et moelle très érythroblastique, une diminution nette de la résistance globulaire osmotique et un test de CAROLI nettement positif, un examen immuno-hématologique normal.

La splénectomie fut pratiquée et entraîna la guérison de ce malade.

- Examens isotopiques :

Demie vie : 12 jours

Sequestration hépatique : 25 %

splénique : 100 %

- Deuxième cas :

Madame SIM... âgée de 32 ans, consulte pour une reprise de travail après un séjour en sanatorium, pour tuberculose pulmonaire, mais on découvre alors une splénomégalie. Fait anormal (qui était passé inaperçu), cette malade était traitée depuis une dizaine d'années pour une anémie chronique résistante au traitement par le fer et la vitamine B₁₂, ainsi que pour des troubles étiquetés "hépatiques".

Le père de cette malade, d'origine portugaise, a le teint un peu jaune, ce qui pourrait être dû à son origine ethnique, mais surtout à une lithiase vésiculaire ; la fille de la malade, également, est subictérique, asthénique et sujette à de fréquentes douleurs abdominales.

Les examens biologiques montrèrent une anémie normochrome avec légère augmentation de la réticulocytose et moelle très érythroblastique, une sphérocytose sanguine non chiffrée, un examen immuno-hématologique normal.

En raison de l'origine portugaise de la famille, se posait la possibilité d'une hémoglobinopathie ; des examens ont été pratiqués dans ce sens et bien qu'incomplets, éliminent les deux plus courantes de ces hémoglobinopathies : thalassémie et drépanocytose.

La malade fut splénectomisée et guérie.

- Examens isotopiques :

- Demie vie :	17 jours
-- Sequestration hépatique :	100 %
splénique :	205 %

- Troisième cas :

Madame AUR... est une femme de 72 ans qui aurait toujours été un peu jaune et, de plus, est anémique depuis son enfance, anémie importante puisqu'elle a nécessité des transfusions malheureusement suivies d'un ictère.

Par ailleurs, existent des épisodes fébriles, d'origine indéterminée, et une splénomégalie découverte il y a 7 ans.

L'histoire familiale est minime, réduite à un ictère chronique chez son père, mais là encore, aucun moyen de vérification.

Les examens biologiques montrèrent des modifications caractéristiques du MINKOWSKI-CHAUFFARD : anémie importante, normochrome avec augmentation de la réticulocytose et moelle très érythroblastique, sphérocytose sanguine, résistance globulaire osmotique diminuée et un examen immuno-hématologique normal.

En raison de l'importance de l'anémie, la malade fut splénectomisée malgré son age avancé et malgré une phlébite des veines sushépatiques dans les suites opératoires immédiates, la malade guérie de façon parfaite.

TABLEAU D

	*G.R. 10 ⁶ /mm ³	*Rétic.	Moelle	Sphérocytes	Résistance globulaire	
					Sang frais	Sang 24 h à 37°
LEBA ...	4,35	15 %	très	+	Hi 0,65 %	Hi 1 %
	3,89	15 %	érythro-		Hso 0,50 %	Hso 0,56 %
	3,77	12 %	blastique		Ht 0,425 %	Ht 0,30 %
AUR ...	2,30	17 %	très	+	Hi 0,72 %	
	2,2	14,6 %	érythro-			
	2,4		blastique		Ht 0,4 %	
SIM ...	3,8	3 %	très	+	Hi 0,6 %	
	3,2	6 %	érythro-		Hso 0,475 %	
	3,1	10 %	blastique		Ht 0,38 %	

	Bilirubine		*E.I.H.	autohémolyse 48 h	
	Totale	Indirecte		avec glucose	sans glucose
LEB ...	79 mg‰	42 mg‰	Normal		
	72 mg‰	39 mg‰			
	57 mg‰	32 mg‰			
AUR ...	17 mg‰	16 mg‰	Normal		
SIM ...	18 mg‰		Normal	1,4 %	7,2 %

SIM ... (suite des examens)

- glutathion	Normal
- formation de corps de Heinz	Normal
- Hémoglobine r.d.a.	0,82 %
- Test de falciformation	négatif

* G.R. : globules rouges
 Rétic. réticulocytes
 E.I.H. Examen immuno-hématologique

Quant au rapport : R.A. foie , dans un cas son augmentation est inférieure à 10 % donc, R.A. coeur pas de sequestration ; dans un deuxième cas, augmentation de 25 %, donc à la limite de la normale ; dans le troisième cas, il augmente de 100 %, traduisant une sequestration hépatique importante.

Pourtant, maladie de Cooley et drépanocytose sont éliminées, de même qu'un déficit enzymatique érythrocytaire.

Surtout, la malade semble guérie après splénectomie : l'état général est bon, il n'y a plus d'ictère, le chiffre des globules rouges et des réticulocytes est revenu à la normale. Il est vrai que cette splénectomie est récente et que le caractère définitif de la guérison peut être mis en doute.

B - Deuxième groupe de malades :

Il n'existe aucune notion d'histoire familiale. Comme précédemment, nous présenterons séparément chaque cas, en donnant l'histoire clinique, un aperçu des examens biologiques puis le traitement et les résultats des examens isotopiques. Le détail des examens biologiques sera inscrit dans un tableau en fin de chapitre.

- Premier cas :

Monsieur DUP... est un homme de 36 ans, en assez bon état général, pesant 69 kg pour 1,62 m, mais asthénique.

Il a présenté trois épisodes ictériques, l'un au cours de l'enfance, le second à 28 ans enfin le troisième à 35 ans, à la suite duquel, fatigué et anémique, il vient nous consulter et on découvre alors une splénomégalie modérée.

La famille de ce malade n'a pu être examinée, mais tous ses membres seraient en bonne santé.

Les examens biologiques montrent une anémie hémolytique avec sphérocytose et augmentation de la fragilité globulaire. D'autre part, l'examen immuno-hématologique est normal, de même que les tests relatifs à l'examen de l'hémoglobine et des enzymes érythrocytaires. La crase sanguine est perturbée mais, nous l'avons vu, dans le MINKOWSKI-CHAUFFARD, existe parfois un déficit en facteur A et un allongement du temps de saignement.

- Résultats des examens isotopiques :

- Demie vie : 8 jours
- Sequestration splénique : 45 %
hépatique : 15 %

- Deuxième cas :

Madame HOR ... est une femme de 58 ans qui, depuis l'enfance, est sujette à des épisodes ictériques répétés, avec urines foncées, accompagnés d'une asthénie et d'une anémie chronique pour laquelle 8 transfusions successives sont faites en 1960.

Ses parents, enfants et petits-enfants se portent bien, du moins en apparence. A l'examen, subictère et splénomégalie modérée.

Les examens biologiques montrent une anémie hémolytique avec sphérocytose et résistance globulaire diminuée pour les solutions hypotoniques. Les tests relatifs à l'hémoglobine, aux enzymes érythrocytaires, à l'examen immuno-hématologique, sont normaux.

- Résultats des examens isotopiques :

- Demie vie : 10 jours
- sequestration splénique : 46 %
hépatique : 10 %

- Cinquième cas :

Monsieur JAN ... agé de 25 ans est suivi pour une insuffisance cardiaque dont les premières manifestations remontent à neuf années déjà.

A 23 ans, est porté le diagnostic de rétrécissement mitral. Il existait alors une insuffisance cardiaque avec hypertrophie biauriculaire et ventriculaire droite, un gros foie mais également, un subictère, des urines foncées et une splénomégalie qui ne cadrerait pas tout à fait avec ce tableau d'insuffisance cardiaque assez récente, faisant penser à une autre affection concomitante. Aucune notion sur d'éventuelles maladies familiales.

Les examens biologiques montrèrent un ictère hémolytique avec une légère sphérocytose, une augmentation de l'hémolyse dans les solutions salines hypotoniques et un examen immuno-hématologique normal.

- Résultats des examens isotopiques :

- Durée vie :	10 jours
- Sequestration splénique :	62 %
hépatique :	25 %

Conclusion :

Ces cinq cas sont particuliers car les malades nous ayant été adressés en consultation uniquement pour des examens complémentaires, biologiques et isotopiques, nous les avons perdu de vue et n'avons à leur endroit aucun argument thérapeutique.

Il nous manque donc les deux arguments : familial et thérapeutique, rendant le diagnostic difficile d'après les seuls arguments positifs qui sont la légère sphérocytose et la diminution de la résistance globulaire pour les solutions salines hypotoniques. C'est ici que les arguments de diagnostic différentiel nous sont indispensables.

L'examen immuno-hématologique élimine une affection par anticorps anti-hématies. Les tests explorant l'hémoglobine sont normaux. La morphologie des hématies élimine l'elliptocytose. Les tests relatifs aux enzymes érythrocytaires (dosage du glutathion réduit avant et après incubation dans l'acéthylphénylhydrazine, formation de corps de Heinz) sont normaux, éliminant une affection enzymatique.

Donc, par le jeu combiné des examens, soit plaidant en faveur de cette affection, soit éliminant une autre, la quasi certitude diagnostique est obtenue, celle-ci ne pouvant être totale qu'en présence de l'argument familial et ces cinq cas peuvent être considérés comme d'authentiques maladies de MINKOWSKI-CHAUFFARD.

Tableau des examens isotopiques :

	T_2^1 jours	sequestration hépatique	sequestration splénique
DUP ...	8	15 %	45 %
HOR ...	10	10 %	46 %
GAI ...	9	10 %	28 %
THE ...	15	10 %	15 %
JAN ...	10	25 %	62 %

Ces résultats montrent qu'en aucun cas il n'existe de sequestration hépatique anormale puisque le chiffre maximum atteint seulement la limite supérieure admissible 25 %.

L'examen immuno-hématologique élimine une affection par anticorps anti-hématies. Les tests explorant l'hémoglobine sont normaux. La morphologie des hématies élimine l'elliptocytose. Les tests relatifs aux enzymes érythrocytaires (dosage du glutathion réduit avant et après incubation dans l'acéthylphénylhydrazine, formation de corps de Heinz) sont normaux, éliminant une affection enzymatique.

Donc, par le jeu combiné des examens, soit plaidant en faveur de cette affection, soit éliminant une autre, la quasi certitude diagnostique est obtenue, celle-ci ne pouvant être totale qu'en présence de l'argument familial et ces cinq cas peuvent être considérés comme d'authentiques maladies de MINKOWSKI-CHAUFFARD.

Tableau des examens isotopiques :

	$T_{\frac{1}{2}}$ jours	sequestration hépatique	sequestration splénique
DUP ...	8	15 %	45 %
HOR ...	10	10 %	46 %
GAI ...	9	10 %	28 %
THE ...	15	10 %	15 %
JAN ...	10	25 %	62 %

Ces résultats montrent qu'en aucun cas il n'existe de sequestration hépatique anormale puisque le chiffre maximum atteint seulement la limite supérieure admissible 25 %.

TABLEAU E

	Retic. : Moelle 10 ⁶ /mm ³			Sphérocytose	Résistance globulaire sang frais osmotique sang 24 h à 37°		E.I.H.
LEB...	4,35	15 %	très	+	Hi 0,65 %	Hi : 1 %	N
	3,89	15 %	érythro-		Hso 0,50 %	Hso 0,56 %	
	3,77	12 %	blastique		Ht 0,425 %	Ht 0,3 %	
AUR...	2,30	17 %		+	Hi 0,72 %		N
	2,2	14,6 %			Ht 0,4 %		
	2,4						
M...	3,8	3,2 %		+	Hi 0,6 %		N
	3,2	6 %			Hso 0,475 %		
	3,1	10 %			Ht 0,38 %		
JP...	4,03	15 %		+	Hi 0,75 %	Hi 1 %	N
	3,76	18 %			Hso 0,58 %	Hso 0,65 %	
	3,53	17,5 %			Ht 0,45 %	Ht 0,35 %	
IOR...	3,58	6,5 %		+	Hi 0,5 %	Hi 0,75 %	N
	3,46	12 %			Hso 4,75 %	Hso 0,5 %	
	3,37	6,2 %			Ht 0,4 %	Ht 0,3 %	
AI...	3,33	40 %		+	Hi 0,85 %		N
	3,1	40 %			Hso 0,5 %		
	3,58	35 %			Ht 0,4 %		
HE...	4,98	7 %		+	Hi 0,6 %	Hi 0,65 %	N
	4,74	4 %			Hso 0,47 %	Hso 0,5 %	
	4,73				Ht 0,35 %	Ht 0,1	
AN...	4,16	20 %		+	Hi 0,65 %	Hi 1 %	N
	3,48	21 %			Hso 0,52 %	Hso 0,7 %	
	3	12 %			Ht 0,2 %	Ht 0,1 %	

E. LEB... Test de CAROLI : Positif.

La sequestration splénique n'est pas manifeste puisque dans deux cas elle atteint seulement 15 % et 28 %. En fait, dans le premier cas il doit s'agir d'une erreur technique car la courbe : $\frac{\text{R.A. foie}}{\text{R.A. rate}} f(t)$

bien que régulière est descendante. Dans le deuxième cas, il est possible qu'il y ait une erreur de technique mais surtout cette malade ayant reçu du Cortancyl avant la fin des mesures, celles-ci ont été perturbées et les courbes de sequestration sont, pour cette raison, difficiles à interpréter.

III - Troisième groupe de malades - Cas difficiles :

- Première observation :

Madame HAT ... (9), femme de 72 ans dont l'histoire est très curieuse et mouvementée.

En 1944, à 59 ans, première hospitalisation pour anémie. Il s'agit non pas d'une anémie hémolytique mais d'une maladie de BIERMER qui fut traitée de manière continue.

Lors de cette première hospitalisation, on notait une hépatomégalie, une discrète splénomégalie et une tumeur intra-thoracique au niveau de la base droite, pour laquelle aucun diagnostic n'était fait alors.

La malade, traitée pour son anémie, est cependant suivie de façon régulière car on manifestait quelque curiosité et inquiétude pour cette masse thoracique mystérieuse. Et, surprise, les examens radiologiques de routine montrent l'apparition d'une nouvelle masse parasternale gauche, sans autre trouble qu'une légère dyspnée.

La malade est aussitôt hospitalisée et les hypothèses les plus variées se succèdent quant à cette tumeur, jusqu'au moment où une ponction biopsie révéla qu'il s'agissait d'une formation médullaire, très érythroblastique.

Anémie persistante malgré le traitement de la maladie de BIERMER, splénomégalie, forte érythroblastose des masses médullaires atypiques, le diagnostic était orienté vers l'hématologie.

Mettre en évidence une hémolyse à "minima" fut aisé.

- GR. : 2.920.000
- Réticulocytose : 7 %
- Bilirubine totale : 15 mg l l
- Moelle très érythroblastique.

Mais faire le diagnostic de sphérocytose constitutionnelle fut plus difficile, car il n'existait ni histoire familiale, ni sphérocytose sanguine. Les seuls arguments sont :

- la R.G. osmotique Hi : 0,56 %
Ht : 0,34 %
- le test de CAROLI : nettement positif.

Par ailleurs, l'examen immuno-hématologique est normal. Les investigations n'ont pas été poussées plus avant car il ne pouvait être question d'opérer cette malade en assez mauvais état général et affligée d'une cyphoscoliose.

Le diagnostic de maladie de MINKOWSKI-CHAUFFARD peut, cependant, être accepté car la diminution de la résistance globulaire aux solutions hypotoniques et la positivité du test de CAROLI sont parmi les meilleurs arguments diagnostiques.

- Résultats des examens isotopiques :

- durée de demie vie : 12 jours
- sequestration hépatique : 24 %
splénique : 47 %

Nous devons faire une remarque au sujet des deux masses médullaires parasternales. Rares sont les autopsies de sujets atteints de maladie de RINKOWSKI-CIMPELARD, mais les quelques unes qui ont pu être faites ont fréquemment montré des proliférations médullaires paravertébrales.

En effet, la moelle, pour contrecarrer les effets de l'hémolyse et maintenir un chiffre de globules rouges suffisant, non seulement devient hyperactive sur ses lieux de production habituels mais encore s'hypertrophie comme une usine qui s'étend pour satisfaire à la demande des consommateurs.

Quant au volume de ces masses médullaires, on comprend facilement qu'après une hémolyse (durant depuis 72 ans) elles aient pu se développer de la sorte (8).

- Deuxième cas :

Monsieur CAS ... âgé de 35 ans, est sujet depuis l'enfance à un ictère chronique sur lequel se greffent des poussées d'ictère franc. Puis, à 18 ans survient une crise de déglobulisation aigüe. A 22 ans apparaît un ulcère malléolaire interne gauche suivi, quelques années plus tard, par un deuxième ulcère au niveau de la malléole tibiale droite. Enfin, à 33 ans, un ictère franc généralisé motive son hospitalisation.

L'enquête familiale révèle peu de choses. Une tante de ce malade serait également sujette à des ulcères de jambes depuis l'enfance. Un de ses frères trainerait un ictère depuis de nombreuses années. Mais, faute d'examen clinique et biologique, l'origine de ces troubles reste inconnue.

C'est un sujet en bon état général, sportif même, ne se plaignant que de ses ulcères de jambes et de l'obligation qui lui est faite de rester quelque temps à l'hôpital.

Il est si pressé de partir que, devant son insistance, la splénectomie est faite avant que nous ayons pu pratiquer des examens biologiques poussés, pour étayer un peu plus le diagnostic.

L'examen clinique révèle, outre les ulcères malléolaires, une splénomégalie modérée et une légère hépatomégalie que l'on peut rattacher à un excès d'alcool certain. D'ailleurs, la fonction hépatique est perturbée, tant au point de vue B.S.P. que tests de floculation et hémostase.

Les examens biologiques, faits en hâte, montrèrent une anémie hémolytique certaine,

- G.R. : 3.050.000
- Réticulocytose : 14 %
- Ponction sternale : très érythroblastique
- Bilirubine totale : 36 mg l

une fragilité globulaire :

- R.G. osmotique : Hi 0,68 %
Ht 0,42 %

un test de CAROLI très positif, un E.I.H. normal. Mais pas de sphérocytose.

En l'absence d'histoire familiale patente, le seul élément diagnostique valable est la fragilité globulaire sur la valeur duquel nous avons déjà insisté.

D'ailleurs, les résultats de la splénectomie donnèrent confirmation, puisqu'en peu de temps les globules rouges revinrent à un taux normal et les ulcères de jambes disparurent.

- Résultats des examens isotopiques :

- durée de demie vie : 10 jours
- sequestration splénique : 52 %
hépatique : 16 %

- Troisième cas :

Seul cas véritablement difficile : Monsieur DEW ... sujet belge, hospitalisé pour la cinquième fois en 1959, avec l'espoir de déceler la cause d'une série d'ictères francs se succédant depuis 1952, accompagnés d'une asthénie et d'une anémie chronique.

L'état général est bon et l'examen clinique ne montre rien d'autre qu'une splénomégalie modérée. Au point de vue familial : aucune anomalie.

Les examens biologiques montrèrent une seule chose évidente : l'ictère hémolytique avec polyglobulie.

- GR. : 5.840.000 - 5.580.000 - 5.650.000
- Réticulocytose : 4 % - 4,5 % - 6 %
- Moelle très riche avec forte érythroblastose
- Bilirubine totale : 150 mg ‰

Diverses hypothèses furent alors évoquées :

- Une origine hépatique ? Foie normal à la biopsie
Complet hépatique normal.
- Une anémie hémolytique par auto-anticorps ? E.I.H. normal.
- Un Marchia Fava Michaeli ? Test de DACIE & GROSBY négatif.
- Une hémoglobininurie paroxystique ? Test de DONATH-LANDSTEINER négatif.
- L'elliptocytose ? Hématies de morphologie normales.
- Une hémoglobinopathie ?
 - test de falciformation : négatif
 - Hbrda : 1 %
 - électrophorèse de l'hémoglobine : normale
 - méthémoglobine : pourcentage restant après action de solution RALL ou MALL : 1 %.

- Déficit enzymatique érythrocytaire ?

- taux de glutathion réduit : avant acéthyl phénylhydrazine 63 mg %
après acéthyl phénylhydrazine 58,7 "

- formation de corps de Heinz : normale

- Une sphérocytose constitutionnelle ?

- pas de sphérocytes circulants,

- pas d'histoire familiale,

- test de CAROLI : négatif,

- résistance osmotique étalée : Hi : 0,65 %
 H50 : 0,45 %
 Ht : 0,2 %

La maladie de MINKOWSKI CHAUFFARD semblait donc peu probable, d'autant plus que des examens isotopiques pratiqués quelques années auparavant, auraient montré que la survie des hématies de ce malade injectées à un sujet sain était normale ; ce qui éliminerait, de façon formelle, une affection primitivement érythrocytaire. Mais cet examen cadre mal avec les possibilités diagnostiques, aussi le tenons-nous pour douteux.

En effet, que faire pour ce malade ? En l'absence de diagnostic, il fallait tout de même tenter une thérapeutique et, dans ce but, furent pratiqués des examens isotopiques qui montrèrent :

- demie vie : 18 jours
- sequestration hépatique : 25 %
 splénique : 45 %

Donc, sequestration splénique pratiquement pure ; la splénectomie fut alors pratiquée entraînant la guérison du malade. Un second examen isotopique, un an plus tard, montra une demie vie de 28 jours et une sequestration hépatique nulle.

Le malade guéri, restait encore le problème diagnostique, mais très simplifié puisque du fait même de la guérison par la splénectomie,

pouvaient être éliminés les anémies hémolytiques par auto-anticorps, les hémoglobinoopathies et surtout les déficits enzymatiques érythrocytaires. L'elliptocytose ne se discute pas non plus, du fait de la morphologie normale des hématies.

Le seul diagnostic à discuter est une affection splénique primitive : type réticulose, d'autant qu'à l'examen anatomopathologique la rate présentait, non pas l'aspect congestif habituel mais une fibroa-dénie avec hyperplasie réticulaire.

Cependant, la maladie a débuté il y a maintenant 11 ans, sans s'enrichir de nouvelle localisation et le malade se porte bien depuis l'opération ce qui, à priori, peut éliminer la réticulose.

Reste alors la maladie de MINKOWSKI CHAUFFARD, en faveur de laquelle plaident la diminution de la résistance osmotique, l'élimination des autres diagnostics et la réaction au traitement. En fait, on peut seulement dire que le MINKOWSKI-CHAUFFARD est le diagnostic le moins improbable et que sa réaction au traitement a été la même. Mais l'avenir transformera peut-être cette opinion.

Conclusion :

Ces trois cas posent des problèmes plus ardues que les précédents car les critères diagnostiques sont en nombre réduit. Ainsi, le diagnostic de maladie de MINKOWSKI CHAUFFARD peut être posé, même en l'absence de sphérocytose ou d'histoire familiale typique avec des restrictions pour le seul dernier cas dont l'évolution apportera peut être des surprises.

	$T\frac{1}{2}$ jours	Sequestration hépatique	Sequestration splénique
- HAT...	12	24 %	47 %
- CAS...	10	16 %	52 %
- DEW...	18	25 %	45 %

Ici, comme dans les chapitres précédents, nous voyons que la sequestration splénique est pure, le rapport : R.A. foie ne faisant qu'affleurer 25 %, limite supérieure admissible. ^{R.A. coeur}

_o_o_o_o_o_

DISCUSSION :

I - Nous avons vu, au cours de cette étude, les divers aspects sous lesquels se présente la maladie de MINKOWSKI CHAUFFARD et la valeur des différents critères en vertu desquels le diagnostic a été établi.

- Dans le premier chapitre : tous les arguments diagnostiques classiques sont réunis : histoire familiale typique, sphérocytose, fragilité globulaire et dans trois cas sur les cinq ce diagnostic a été confirmé par le succès de la splénectomie.

- Dans le deuxième chapitre : l'histoire familiale a une cause non précisée ou alors manque totalement ; mais existent sphérocytose et fragilité globulaire. Les nombreuses hypothèses pathogéniques possibles, soulevées à propos de ce groupe d'anémies hémolytiques ont pu être éliminées par les différents examens de laboratoire. Le diagnostic a pu être ainsi fermement établi et confirmé dans trois cas sur huit par le succès de la splénectomie.

- Enfin, dans le dernier chapitre : les critères diagnostiques sont réduits au minimum.

Dans un cas, l'histoire familiale, minime, est d'origine indéterminée, il n'y a pas de sphérocytes mais la fragilité globulaire est nette et le sujet fut guéri par la splénectomie.

TABLEAU G

	T jours	sequestration hépatique	sequestration splénique
1	20	10 %	50 %
2	10	25 %	91 %
3	10	14 %	50 %
4	20	10 %	40 %
5	8	10 %	40 %
6	12	25 %	100 %
7	17	100 %	205 %
8	10	10 %	33 %
9	8	15 %	45 %
10	10	10 %	46 %
11	9	10 %	28 %
12	15	10 %	15 %
13	10	25 %	62 %
14	12	24 %	47 %
15	10	16 %	52 %
16	18	25 %	49 %

Dans le second cas, ni histoire familiale, ni sphérocytose mais également une fragilité globulaire augmentée.

Enfin, dans le troisième cas, non seulement il n'existe ni histoire familiale, ni sphérocytose mais la fragilité globulaire elle-même est dissociée : hémolyse augmentée pour les solutions salines hypotoniques mais autohémolyse à l'étuve, normale. Pourtant, le malade guérit après splénectomie. Les différentes affections éliminées l'une après l'autre, la sphérocytose reste la plus probable. Plus durera la guérison du malade, plus sera grande la probabilité diagnostique et plus sera renforcée la valeur du test d'hémolyse en solution saline hypotonique, seul élément de diagnostic positif dans le cas présent.

II - Résultats des examens isotopiques (Tableau G). Conséquences.

1°) - La sequestration tissulaire :

Dans un seul cas sur les seize étudiés, la sequestration hépatique dépasse 25 %, limite supérieure admissible avec nos méthodes de mesure, pour considérer qu'il n'existe pas de sequestration hépatique pathologique. Dans cinq cas, elle affleure cette limite. Dans les autres cas, elle est inférieure à 15 %.

Dans quinze cas sur seize, il existe une sequestration splénique. Trois fois seulement très importante : 91 % - 100 % - 205 %, elle se maintient en général aux environs de 50 %. Dans un cas elle est très faible : 28 %. Enfin, dans un dernier cas, il n'y a pas de sequestration, le rapport : R.A. rate n'ayant augmenté que de 15 %. Cette sequestration splénique apparaît ^{R.A. coeur} donc assez faible. Mais, nous en avons déjà parlé dans le chapitre technique ; on constate que, chose apparemment illogique, plus la rate est grosse plus la sequestration enregistrée est faible, ce qui fait que la sequestration réelle doit être beaucoup plus importante.

Nous avons donc dans ces résultats, deux cas hétérogènes : une sequestration hépatique à 100 % et une sequestration splénique à 15 %. En fait, il doit s'agir d'erreurs dont nous n'avons pu déceler la cause.

Dans le premier cas, malgré une sequestration hépatique (105 %) très importante, la malade est guérie après splénectomie ; les chiffres de globules rouges, de réticulocytes et de bilirubine reviennent à la normale, ce qui ne pourrait être avec une sequestration hépatique si importante.

Pour l'autre cas, autre anomalie, la courbe : $\frac{\text{R.A. foie}}{\text{R.A. coeur}} = f(t)$ bien que régulière est descendante, alors qu'elle ne peut être qu'ascendante ou au minimum horizontale. Nous avons donc chiffré cette sequestration comme inférieure à 10 % (comprise entre 0 et 10 %), ce qui est certain ; mais le pourcentage de sequestration splénique devrait être relevé d'une manière proportionnelle.

Donc, en tenant compte de la discussion ci-dessus, nous pouvons dire qu'il existe une SEQUESTRATION SPLENIQUE PURE.

2°) - La durée de vie des hématies est diminuée de façon importante, mais n'atteint jamais les valeurs que l'on trouve dans les déficits enzymatiques érythrocytaires. Elle s'étale de 8 à 20 jours, avec une moyenne de 12 jours environ. Autre différence avec les anémies par déficit enzymatique, il n'y a jamais de double population d'hématies.

3°) - Quels arguments pouvons-nous tirer de ces résultats ?

- Avant tout un argument thérapeutique. Quelle que soit la cause d'une anémie hémolytique, si les examens isotopiques montrent une sequestration splénique de beaucoup supérieure à la sequestration hépatique, la splénectomie apportera une amélioration. Amélioration qui se transformera en guérison dans la maladie de MINKOWSKI CHAUFFARD, puisque dans celle-ci, la sequestration hépatique est nulle. D'ailleurs, les examens isotopiques pratiqués après splénectomie, montrent une durée de vie normale et une sequestration hépatique nulle.

- Argument diagnostique d'une part, par le fait que cette sequestration splénique pure nous fournit le critère diagnostique rétrospectif que constitue la splénectomie, d'autre part, en éliminant les autres causes possibles d'anémie hémolytique.

Elle élimine les hémoglobinopathies. Elle aide à éliminer les anémies hémolytiques par déficit enzymatique érythrocytaire dans lesquelles la durée de vie des hématies est souvent très courte et la sequestration indifféremment splénique ou hépatique.

Les anémies hémolytiques par auto-anticorps donnent lieu pratiquement toujours à une sequestration hépatique et splénique, mais parfois la sequestration est splénique pure ; les examens immuno-hématologiques la différencieront alors.

L'elliptocytose est la seule à donner une sequestration splénique pure, mais la morphologie des hématies et l'examen de la résistance globulaire permettent son diagnostic.

Les examens isotopiques et en particulier l'étude de la sequestration tissulaire, nous fournissent donc dans la maladie de MINKOWSKI CHAUFFARD un double argument thérapeutique et diagnostique.

Argument thérapeutique, car elle nous assure que la splénectomie entrainera la guérison, puisque la sequestration splénique est pure.

Argument diagnostique pour la même raison car, nous permettant de prévoir les résultats de la splénectomie, elle nous donne ainsi un argument diagnostique qui, autrefois, était rétrospectif.

B I B L I O G R A P H I E

- (1) - ANDRE R. - DREYFUS B. - BILSKY-PASQUIER C. - LE BOLLOCH-COMBRISSE A. - MALLASSENET R.
Anémie hémolytique congénitale non sphérocytaire. Etude de 11 cas.
Nouv. Rev. Fr. d'hématologie 1962 (4.517.534).
- (2) - ANDRE R. - DREYFUS B. - MALLASSENET R.
Etude des hémoglobinopathies.
Bull. Mens. Soc. Med. Hop. Paris. 1962 (113 11 896-898).
- (3) - BERNARD J. - BESSIS M.
Anémie hémolytique congénitale avec inclusions intra-érythrocytaires et urines noires. Nouv. Rev. Fr. Hématologique 1961 (1.6 805-818).
- (4) - BERNARD J. - DUGLAS M.
L'elliptocytose génotypique. A propos de 10 Observations personnelles.
Ann. médecine 1953 (5h - 8 652-78).
- (5) - BERNARD J. - DREYFUS JC.
Hémolyse aigue familiale et déficit de la glucose-6-Phosphate deshydrogenase des érythrocytes. Nouv. Rev. Fr. hématologique 1962 (2.1. 135-138).
- (6) - BERNARD J. - BARON M. - LEVY JP.
La maladie de MINKOWSKI CHAUFFARD du vieillard. A propos de deux observations.
Nouv. Rev. hématologique (1962 - 2.1. 139-140).
- (7) - BEUTLER E.
The glutathion instability of Dryg Sensitive.
Red-cells. Clin. Med. 49 84 1959.
- (8) - CAROLI J. - COMBRISSE A.
Anémie hémolytique de l'adulte avec hétérapie médullaire intra-thoracique.
Rev. Med. Chi. mal. Foie 1957 (32. 3 - 29-40).
- (10) - CAROLI J. - ETEVE J. - PARAF A. et ROBINEAU R.
L'épreuve du temps d'hémolyse à l'étuve à 37°.
Sem. des Hop. 1949 (pp 38-40) - Le sang 1949 (pp367-72).
- (11) - COMBRISSE-LE BOLLOCH A. - CADET E. - ANDRE R.
Utilisation du chrome 51 pour l'étude de la durée de vie et de la libération médullaire des hématies.
C.R. AC Sci. 1956 (242 - 2663-2665).
- (12) - CRUZ W.O - HAWKINS V.B and WHIPPLE G.H.
Acethyl-Phényl-hydrazine Anémia
Am J.M. Sc. 1942 (203 848).

(13) - DACIE J.V.

Les différents tests de laboratoire dans les anémies hémolytiques
Ann. Biol. clin. Oct. Déc. 1951 (9 10 11 12 - 573)

(14) - DACIE J.V.

Practical Haematologie

Churchill. ed. Londres 1960

(15) - DACIE J.V. - DE VRIES S.I. - CROSBY W.H.

Les anémies hémolytiques

Acta haematologica Oct. 1951 (64 - 252)

(16) - DACIE J.V. - SELWYN J.G.

Autohémolysis and other changes resulting from the incubation in vitro of red cells from patients with congénital hémolytic anemia.

Blood 1954 (9, 414).

(17) - DEBRAY J.

Les indications de la splénectomie dans les maladies du sang.

Sem. Hop. 1955 (31 71, 3812-3813).

(18) DENNY W.F. - BIRD B.M. and DUVAL M.K.

Hereditary spherocytosis AM. A

Arch. Int. Med. 1958 5101 894)

19 - GRAY S.J. et STERLING K.

The tagging of red cells and plasma protein with radioactive chromium.

J. Clin. Invest 1950 (29 1609)

(20) - HAYEM - Clinique de l'Hopital Saint Antoine.

Leçon sur les maladies du sang recueillies par

A. PARMIENTIER et R. BENSAUDE MASSON 1900

(21) - HUGHES Jones et SEUR L.

Détermination of the sites of red cell destruction using cr 51 labelled cells.

BRIT. J. Haemat 1957 (3 320)

(22) - JANDL J.H. - GREENBERG M.S. - YONEMOTO R.H. et CASTLE W.B.

Clinical détermination of the sites of red cell destruction

Clin. Res. Proc. 1955 (3 95)

(23) - JENDL J.H. - GREENBERG M.S. - YONEMOTO R.H. et CASTLE W.B .

Clinical determination of the sites of red cell sequestration in hemolytic anemia J. Clin. Invest. 1956 (8 842)

(24) SHAHIDI N.T. and DIAMOND K.K.

Enzyme deficiency in erythrocytes in cingenital non spherocytic hemolytic anemia. Pediatrics 24. 245. 1959.

(25) - SUNG (L.E.), PLATZEN R.F. ERVIN D.M. and IZZOMJ.

Hereditary spherocytosis. II Observations on the role of the spleen.

Blood. 6. 1099, 1951.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE T, AUBIN A, BENARD H, BULLIARD H, CADENAT F, CHABROL E, DEBRE R, FEY B, GALLIARD H, GASTINEL P, HALPHEN E, HAZARD R, HEUYER G, LANTUEJOUL P, LAROCHE G, LAVIER G, LEVY-SOLAL E, LIAN C, MATHIEU P, MOCQUOT P, MONOD R, MOREAU R, MOULONGUET P, MOUQUIN M, OLIVIER E, PASTEUR VALLERY RADOT, PETIT DUTAILLIS D, PIEDELIEVRE R, QUENU J, RICHT C, SENEQUE J, STROHL A, TANON L, VERNE J.

DOYEN ...

Léon BINET

Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR

Gaston CORDIER

2ème ASSESSEUR

Paul CASTAIGNE

I - PROFESSEURS

1°) - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) - Professeurs titulaires

MM.

Anatomie

DELMAS A.

Anatomie pathologique :

DELARUE J.

Anesthésiologie

BAUMANN J.

Biochimie médicale

JAYLE M.F. - SCHAPIRA G.

Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports

CHAILLEY-BERT P.

Biologie médicale

FAUVERT R.

Cancérologie médicale et sociale

BERNARD J.

Embryologie

TUCHMANN H.

Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)

JOANNON P.

Histologie

GIROUD A.

Hygiène et médecine préventive

BOYER J.

Médecine du Travail

DESOILLE H.

Médecine légale

DEROBERTE L.

Microbiologie (Bactériologie et virologie)

FASQUELLE R.

MM.

Parasitologie	BRUMPT L.C.
Pathologie chirurgicale	LAURENCE G.
Pathologie exotique	N ...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN F.P.
Pathologie médicale	N ...
Pathologie respiratoire	TURIAF J.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN G.
Pharmacologie	CHEYMOL J.
Physiologie	BINET L. - BARGETON D.
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE F.
Physique médicale	DOGNON A. - DJOURNO A.
Radiologie médicale	DESGREZ H.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX J.
Thérapeutique	CONTE M.
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE M.

b) - Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	DESGREZ P. - POLONOVSKI J.
Biologie médicale	BOURLIERE F.
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS M.
Pharmacologie	LEVY Melle J.
Physiologie	PARROT J.
Physique médicale	KELLERSHOHN L.

2°) - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) - Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON H.
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIE P.
Cliniques chirurgicales : BEAUJON	LORTAT-JACOB J.L.
COCHIN	LEGER L. - ABOULKER P.
HOTEL DIEU	PATEL J.

	Pitié	CORDIER G.
	Saint Antoine	GOSSET J.
	Salpêtrière	SICARD A.
	Tenon	OLIVIER Cl.
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)		FEVRE M.
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE D'AUBIGNE R.
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY J.
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT J.
Clinique de Génétique médicale (Enfants Malades)		LAMY M.
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER J.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint Louis)		DEGOS R.
Clinique des maladies des Enfants (Enfants Malades)		CATHALA J.
Clinique des maladies infectieuses (Claude Bernard)		MOLLARET P.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Saint Anne)		DELAY J.
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER J.
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL G.
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE P.
Cliniques médicales	Boucicaut	MILLIEZ P.
	Broussais	LENEGRE J.
	Cochin	JUSTIN BESANCON L.
		BROUET G.
	Hotel Dieu	BARIETY M.
	Lariboisière	SEZE S. de
	Pitié	DREYFUS G.
	Saint Antoine	MOURILSKY R.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)		DEBRAY C.
Clinique propédeutique (Broussais)		GENNES L. de
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hotel Dieu)		DEROT M.
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID M.
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN R.
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LAGOMME M.
	Foch (Suresnes)	MERGER R.

Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT J.
Clinique Ophtalmologique (Hotel Dieu)	RENARD G.
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY M.
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St. Vincent de Paul)	LELONG M.
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants Malades)	MARIE J.
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD E.
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX L.
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE F.
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME M.
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX M.
Clinique thérapeutique médicale (Saint Antoine)	LEMAIRE A.
Clinique toxicologique	GAULTIER M.
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI P.
Séméiologie médicale	DOMART A.
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX F.
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE R.
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN R.

b) - Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOURH - L'HERMITTE F. - PEQUIGNOT H.
Anatomie	CABROL C. - COUINAUD C. - GILLOT C. - OLIVIER G. (pr. s. ch.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER VILLARS (Melle P.) - pr. s. ch. - ABELANET R. - CHOMETTE G. - GOUYGOU Ch. (m. conf.) NEZELOFF CH. - ORCEL L. - PAILLAS J. -
Anesthésiologie	KERN E. - VOURE'H G.
Bactériologie	BARBIER P. (pr. s. ch.) - CHRISTOL D. - LE MINOR L. TOURNIER P.
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. - BOURILLON R. - CARTIER P. - DETYFUS J.Cl. - GONNARD P. - KRUH J. - JEROME H.
Biologie appliquée à l'Education	
Physique et aux Sports ...	PLAS F.
Carcinologie	BOIRON M. - DENOIX P. - MATHE G. - SELIGMANN M. -

Dermato-Syphiligraphie

Electro-Radiologie

Hématologie

Histologie

HYDROLOGIE

Hygiène

Maladies infectieuses

Médecine légale

Médecine du travail

Neuro-chirurgie

Neurologie

Obstétrique

Ophtalmologie

Orthopédie

Oto-rhino-Laryngologie

Parasitologie

Pathologie chirurgicale

Pathologie exotique

Pathologie expérimentale

Pathologie médicale

CIVATTE J. - DUPEYRRAT B.

LEDoux-LEB RD G.

BESSIS M. - BILSKI PASQUIER G. - DAUSSET J.

DUHAMEL G.

COUJARD R. pr. s. ch - MAROIS M. - RACADOT J. -

BESANCON F. - CORNET A. -

BOYER J. pr. s. ch. - BLANCHER G. - CORRE HURST
(Mme L.)- SAPIN-JALOUSTRE H.

BASTIN R. Pr. s. ch. - DUPONT V. .

FOURNIER E. - GUENIOT M. - HADENGUE A. -

ALBAHARY C.

PERTUISER B.

LAPRESLE J.

GRANJON A. - HERVET E. - LE LORIER G. - LEVY J. -

MORIN P. - MUSSET R. - ROBey M. - SENEZE J. -

SUREAU C. - THOYER-ROZAT J. -

BREGEAT P. - DUBOIS A. - SARAUX H. -

JUDET R. - MEARY R. - POSTEL M. - RAMADIER J.

DEBAIN J. PIALOUX P.

GOLVAN Y. - LAPIERRE J.

BARCAT J. - BINET J.P. - CERBONNET G. - CHATELIN

C.L. - DUBOST Ch. - DUBOST Cl. - FAUREL J. -

FLABEAU F. - GARBAY M. - GARNIER H. - Cl de

GAUDART D'ALLAINES - GERMAIN A. - LATASTE J. -

LOYGUE J. - MERCADIER M. - NATALI J. - PELLERIN D.

PERROTIN J. ROBERT H. - THOMERET G. -

SCHNEIDER J.

BENHAMOU J.P. - BERTHAUX P. - BOIVIN P. - CROSNIER

HARTMANN L. - LOEPER J. Pr. s. ch. - MAURICE J. -

MIKOL Cl. - RICHEL G. -

AUSSANNAIRE M. - BOUVIER J. - BOUVRAIN Y. -

BRICAIRE H. - BRISSAUD H. - BROCARD H. - BUGE A. -

CATINAT J. - CHRETIEN J. - COBLENTZ B. - CONTAMIN

COURY C. - ETIENNE J.P. - FREZAL J. - FRITEL D. -

HENNEQUET A. - HIMBERT J. - HOUSSET E. - LAROCHE

LESOBRE R. - LEVEQUE B. - MACREZ C. - MORREAU L. -

NICK J. - ROYER P. - TOURNEUR R. - WOLFROMM R. -

Pédiatrie Puériculture

LAFOURCADE J. - LEPERCQ G. - MANDE R. -
MOZZICONACCI P. - POLONOVSKI G. - ROSSIER A. -
VIALATTE J. -

Pharmacologie

BOISSIER J. - LECHAT P.

Physiologie

BARRES G. - DEJOURS P. - pr. s. ch. - DURAND J.

GIRARD m. conf. - HUGELIN A. - SCHERRER J. -

CHANTEUR J. - GOUGEROT L. m conf. pr. s. ch. -

GREMY F. m conf. - MILHAUD G. - PELLERIN P. -

ROUCAYROL J. Cl - TUBIANA M. m. conf. -

KREIS B. - MEYER A. - RENAULT P. -

PICHOT P.

Pneumo phtisiologie

DENIKER P. - DUCHE D. - FLAVIGNY H.

Psychiatrie

DELBARRE F. pr.s. ch. -

Psychiatrie infantile

CERNEA P. - CHAPUT Mme A. m. c. agr. - GRELLET M. -

Rhumatologie

CHASSAGNE P. - MARCHE J. -

Stomatologie

AUVERT J. - MOULONGUET A. - QUENU L. -

Thérapeutique

Urologie

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES

DE COURS CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

Anatomie

DEBEYRE J.

Clinique chirurgicale

VERNE J.M.

Clinique médicale

PERRAULT M. - RAMBERT P. - THIEFFRY S. -

Clinique obstétriclae

GRASSET J. - MAYER M.

Clinique ophtalmologique

DESVIGNES P. - OFFRET G. -

Clinique pédiatrique et puéri-
culture

LAPANE R.

Clinique psychiatrique

BARUK H.

Clinique urologique

KUSS R.

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie

HAUDUROY P. - Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale

RUDLER J. Pr. s. ch.

V. - CHARGES DE COURS D'HYGIÈNE SOCIALE ET UNIVERSITAIRE - BOURGEOIS E. - JANVIER C. -

Secrétaire général de la Faculté

Secrétaire principal

Conservateur en Chef de la Bibliothèque

Conservateur du Musée d'Histoire de la

Médecine

Conservateur

Bibliothécaire

M. J. B. J.

M. J. B. J.

M. J. B. J.

M. J. B. J.

M. J. B. J.

M. J. B. J.

M. J. B. J.

Par délibération en date du 9 Décembre 1928, l'École a arrêté que les
opinions émises dans les discussions ont été prises en considération, devant être
considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'engage leur responsabilité
approuvée et adoptée.

Vu et approuvé
Le Recteur

Vu et approuvé
Le Recteur
et l'administrateur
Jean Rosta

